

# Un metaanálisis de las anomalías cardiometabólicas en pacientes sin tratamiento farmacológico previo, con primero y múltiples episodios de esquizofrenia en comparación con testigos de la población general

DAVY VANCAMPFORT<sup>1,2</sup>, MARTIEN WAMPERS<sup>1</sup>, ALEX J. MITCHELL<sup>3,4</sup>, CHRISTOPH U. CORRELL<sup>5,6</sup>,  
AMBER DE HERDT<sup>2</sup>, MICHEL PROBST<sup>1,2</sup>, MARC DE HERT<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Psychiatric Centre KU Leuven, Campus Kortenberg, Leuvensesteenweg 517,3070 Kortenberg, Belgium; <sup>2</sup>KU Leuven Department of Rehabilitation Sciences, Leuven, Belgium; <sup>3</sup>Department of Psycho-oncology, Leicestershire Partnership NHS Trust, Leicester, UK; <sup>4</sup>Department of Cancer and Molecular Medicine, University of Leicester, UK; <sup>5</sup>Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA; <sup>6</sup>Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA

Se llevó a cabo un metaanálisis para explorar el riesgo de anomalías cardiometabólicas en pacientes con primero y múltiples episodios de esquizofrenia sin tratamiento farmacológico previo y en testigos de la población general de grupo y género sexual equiparables. Nuestra búsqueda en la literatura generó 203 estudios relevantes de los cuales se incorporaron 136 en el análisis. La serie de datos final comprendió 185.606 pacientes singulares con esquizofrenia y 28 estudios proporcionaron datos de controles de la población general equiparados en cuanto a edad y género sexual o cohortes ( $n = 3.898.739$ ). Observamos que los pacientes esquizofrénicos con múltiples episodios tenían más riesgo de obesidad abdominal (oportunidades relativas [OR] = 4,43; intervalo de confianza [IC] = 2,52-7,82;  $p < 0,001$ ), hipertensión (OR = 1,36; IC = 1,21-1,53;  $p < 0,001$ ), bajas concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de gran densidad (OR = 2,35; IC = 1,78 a 3,10;  $p < 0,001$ ), hipertrigliceridemia (OR = 2,73; IC = 1,95-3,83;  $p < 0,001$ ), síndrome metabólico (OR = 2,35; IC = 1,68-3,29;  $p < 0,001$ ) y diabetes (OR = 1,99; IC = 1,55-2,54;  $p < 0,001$ ), en comparación con los testigos. Los pacientes con múltiples episodios de esquizofrenia también tuvieron un incremento del riesgo en comparación con aquellos con un primer episodio ( $p < 0,001$ ) y con los pacientes sin medicación previa ( $p < 0,001$ ), para los trastornos antes señalados, con excepción de la hipertensión y la diabetes. Nuestros datos proporcionan más evidencia que respalda la recomendación de la WPA de llevar a cabo detección, seguimiento, educación para la salud y cambios en el estilo de vida de personas con esquizofrenia.

**Palabras clave:** Esquizofrenia, anomalías cardiometabólicas, síndrome metabólico, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, detección sistemática, educación para la salud, cambios en el estilo de vida.

(World Psychiatry 2013;12:240–250)

Una serie de estudios ha demostrado que los pacientes con esquizofrenia tienen una mortalidad excesiva, medida por un cociente de mortalidad normalizado que es dos o tres veces mayor que el observado en la población general (1-11). Esto se traduce en una disminución de 13 a 20 años en la esperanza de vida, una brecha que se ha ampliado en los últimos decenios (11-13).

Es bien sabido que algo de esta mortalidad excesiva se debe a suicidio, pero la mayor parte está relacionada con causas naturales, tales como cáncer, enfermedades respiratorias y enfermedades cardiovasculares (ECV) (13-15). La mortalidad prematura por ECV suele atribuirse a una posición socioeconómica baja (p. ej., pobreza, mala educación) (8), factores relacionados con la conducta (p. ej., abuso de alcohol y toxicomanías, inactividad física, tipos de alimentación no saludables) (16,23) y factores relacionados con el tratamiento (p. ej., efectos secundarios de la utilización de medicación antipsicótica y concomitante, fragmentación de la asistencia a la salud física y mental, discrepancias en la calidad de la atención médica) (24-28).

Para ayudar a los profesionales clínicos a identificar y enfocarse más en pacientes que tienen más riesgo de enfermedad cardiovascular, se introdujo el concepto de síndrome metabólico (SMet). Se define este por una combinación de obesidad abdominal, hipertensión arterial, bajas concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de gran densidad (HDL), incremento de los triglicéridos e hiperglucemia (29-33). En la población general, estos factores de riesgo agrupados se han relacionado con la presentación de enfermedades cardiovasculares (29-33). Aunque se han propuesto varias definiciones

para el síndrome metabólico, las citadas con más frecuencia son las formuladas por el Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol (NCEP, siglas en inglés), es decir, el Panel de Tratamiento de Adultos III (ATP-III) y los criterios del ATP-III adaptados (ATP-III-A) (34,35), por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (36) y por la Organización Mundial de la Salud (WHO) (37). Estas definiciones tienen en común umbrales diagnósticos similares. Sin embargo, la obesidad abdominal es central para la definición de la IDF, y se proporcionan umbrales étnicos específicos para perímetro de la cintura (38), aunque este no es un criterio obligatorio del SMet según NCP/ATP.

Dado que es un trastorno frecuente y un indicador de enfermedad cardiovascular en todos los grupos raciales, de género sexual y edad, el síndrome metabólico representa una singular oportunidad para identificar a poblaciones con alto riesgo y evitar el avance de algunas de las causas importantes de morbilidad y mortalidad (29-33).

En un metaanálisis previo (39), demostramos que casi uno de cada tres pacientes con esquizofrenia no seleccionados cumplían los criterios para el síndrome metabólico, uno de cada dos pacientes tenían preobesidad, uno de cada cinco parecía presentar hiperglucemia importante (suficiente para un diagnóstico de prediabetes) y por lo menos dos de cada cinco tenían anomalías de los lípidos. También hallamos un riesgo cardiometabólico significativamente más bajo en pacientes con esquizofrenia en etapa inicial que en aquellos con esquizofrenia crónica. Tanto la diabetes como la prediabetes parecen infrecuentes en las prime-

ras etapas de la enfermedad, sobre todo en los pacientes que nunca han recibido tratamiento farmacológico (40).

A nuestro entender, en la actualidad no se cuenta con datos metaanalíticos que comparen el riesgo cardiometabólico en pacientes con esquizofrenia en diferentes etapas (sin medicación, con primer episodio y con múltiples episodios) en comparación con testigos sanos equiparados. Tales datos podrían crear conciencia de trastornos que originan una morbilidad y una mortalidad importantes y, por tanto, ayudar a motivar estrategias preventivas y cumplimiento de los tratamientos recomendados.

El objetivo principal del presente metaanálisis fue, por consiguiente, comparar el riesgo de síndrome metabólico, obesidad abdominal, hipertensión, hiperlipidemia y diabetes en pacientes con primero y múltiples episodios de esquizofrenia que nunca habían recibido tratamiento frente a testigos sanos de edad, género sexual o cohortes equiparables. También actualizamos las comparaciones en los riesgos de síndrome metabólico, obesidad abdominal, hipertensión, hiperlipidemia y diabetes entre los pacientes esquizofrénicos con primero y múltiples episodios que nunca habían recibido medicación.

## MÉTODOS

Este análisis sistemático se llevó a cabo de acuerdo con la norma de los Apartados de Notificación Preferidos para los Análisis y Metaanálisis Sistemáticos (PRISMA) (41). Se enfocó en pacientes con esquizofrenia, independientemente de edad y ámbito clínico (hospitalizados, ambulatorios o mixtos).

Los criterios de inclusión fueron: un diagnóstico de esquizofrenia según el DSM-IV-TR (42) o la ICD-10 (43) (con o sin psicosis relacionada) y un diagnóstico de síndrome metabólico según los criterios de ATP-III no modificados (34), ATP-III-A (35), de la IDF (36) o de la WHO (37). Incluimos estudios de casos y testigos, estudios de cohortes prospectivas, estudios transversales y comparaciones de poblaciones de estudio con normalización de la edad. Para la comparación con testigos sanos, sólo se incluyeron los estudios que incluían equiparamiento con edad y género sexual o cohortes. En el caso de múltiples publicaciones para el mismo estudio, sólo se incluyó el estudio más reciente con la muestra más extensa.

Se excluyeron los estudios que utilizaron diagnósticos no normalizados de esquizofrenia o de síndrome metabólico, o de ambos, limitados a pacientes con enfermedad cardiovascular documentada o limitados a niños y adolescentes.

Dos evaluadores independientes (DV y ADH) realizaron la búsqueda en Medline, PsycINFO, Embase y CINAHL desde el inicio de la base de datos hasta el 1 de marzo de 2013. La palabra clave «esquizofrenia» se combinó en referencia cruzada con los siguientes términos «síndrome metabólico» u «obesidad» o «lípidos» o «colesterol» o «hipertensión» o «diabetes». Se realizaron búsquedas manuales utilizando las listas de bibliografía de los artículos obtenidos. Los mismos dos evaluadores independientes efectuaron resúmenes de las tasas de prevalencia de síndrome metabólico, obesidad abdominal, hipertensión, hiperlipidemia y diabetes para los pacientes y testigos. También nos pusimos en contacto con autores para indagar datos adicionales y recibimos información de 21 grupos de investigación (véase agradecimientos).

Para analizar la homogeneidad de la distribución de la magnitud del efecto, se utilizó una estadística de la Q (44). Cuando

se rechaza la estadística de la Q, la distribución de la magnitud del efecto no es homogénea, lo que implica que la variabilidad de las tasas de prevalencia de las anomalías cardiometabólicas entre los estudios es mayor que lo que cabe esperar basándose en el error de muestreo.

La magnitud del efecto utilizada para la tasa de prevalencia de todas las anomalías cardiometabólicas bajo investigación fue la proporción, pero todos los análisis se llevaron a cabo convirtiendo las proporciones en logits. Se prefieren los logits a las proporciones debido a que la proporción media tomado en cuenta todos los estudios subestima la magnitud del intervalo de confianza en torno a la proporción media (debido a la compresión de error estándar conforme la p se aproxima a 0 ó 1) y sobreestima el grado de heterogeneidad en las magnitudes del efecto. Este es el caso sobre todo cuando las proporciones observadas son  $< 0,2$  o  $> 0,8$  (45). Sin embargo, para facilitar la interpretación, los resultados finales se volvieron a convertir en proporciones. En el caso de la heterogeneidad y cuando se contó con información sobre las variables moderadoras optamos por un modelo de efectos mixtos. En estos análisis, se incorporaron varias características de estudio, incluida la media de edad de la muestra de estudio, el tipo de ámbito de tratamiento (pacientes ambulatorios frente a pacientes hospitalizados), la categoría de medicación (medicación frente a no medicación previa) y categoría de enfermedad (primer episodio frente a ningún primer episodio). Se adoptó un modelo de efectos aleatorios cuando la estadística de la Q indicó que había heterogeneidad y se carecía de variables moderadoras.

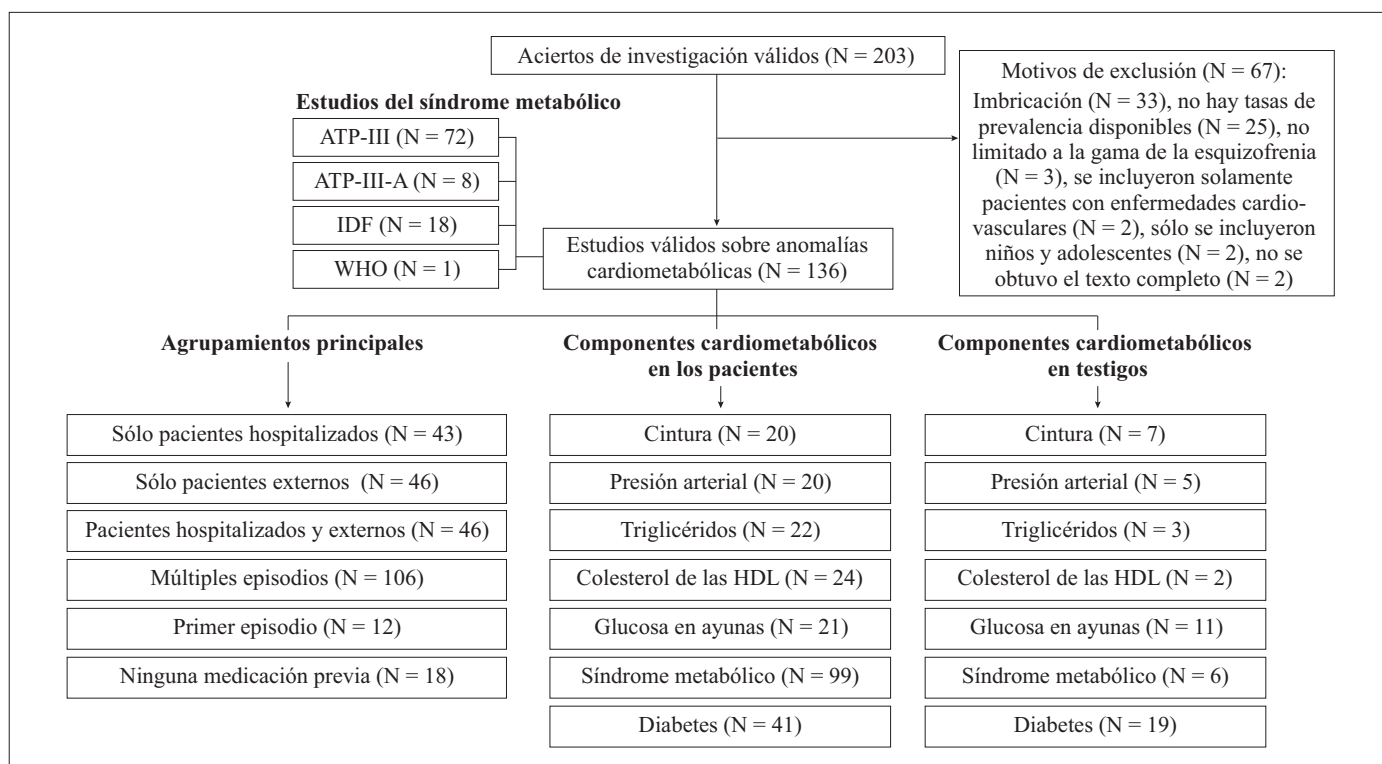
Por último, combinamos los datos de estudios individuales para calcular las oportunidades relativas (OR) y utilizamos la prueba de Wald para comparar estadísticamente la prevalencia de las anomalías cardiometabólicas entre los pacientes con esquizofrenia (sin medicación, con primer episodio, con múltiples episodios) y sujetos de control de la población general con edad equiparada.

## RESULTADOS

Nuestra investigación generó 203 estudios relevantes, de los cuales se incluyeron 136 (46-181). En la figura 1 se presentan los motivos para la exclusión.

La serie de datos final comprendió 185.606 pacientes singulares con esquizofrenia. Se llevaron a cabo 43 estudios en pacientes hospitalizados ( $n = 12.499$ ; 59,7% varones; media de edad = 38,9 años), 46 en ambulatorios ( $n = 12.469$ ; 61,0% varones; media de edad = 38,6 años) y 46 en muestras mixtas ( $n = 160.638$ ; 62,0% varones; media de edad = 38,7 años). En 12 estudios se analizó a individuos que estaban en su primer episodio ( $n = 2.192$ ; 62,0% varones; media de edad = 28,7 años); en 18 estudios se analizó a pacientes sin medicación previa ( $n = 1.104$ ; 61,0% varones; media de edad = 30,7 años).

En 28 estudios, los datos directos de edad y género o de control de la población general de cohortes equiparadas ( $n = 3.898.739$ ) estuvieron disponibles (47,51,55,57,60,61,63,74, 78,89,93,94,103,117,119,122, 134,135,138,148,150,152,156, 158,165,171,176). Sin embargo, hubo datos insuficientes para comparar la prevalencia de las anomalías cardiometabólicas de pacientes con primer episodio o sin medicación previa con los datos directos de edad y género o de control de la población general de cohortes equiparadas.



**Figura 1.** Calidad de la notificación de los resultados de la investigación de metaanálisis (Quorum). ATP-III, Panel de Tratamiento de Adultos III; ATP-III-A, Panel de Tratamiento de Adultos III, adaptado; IDF, Federación Internacional de Diabetes; WHO, Organización Mundial de la Salud; HDL, lipoproteínas de gran densidad.

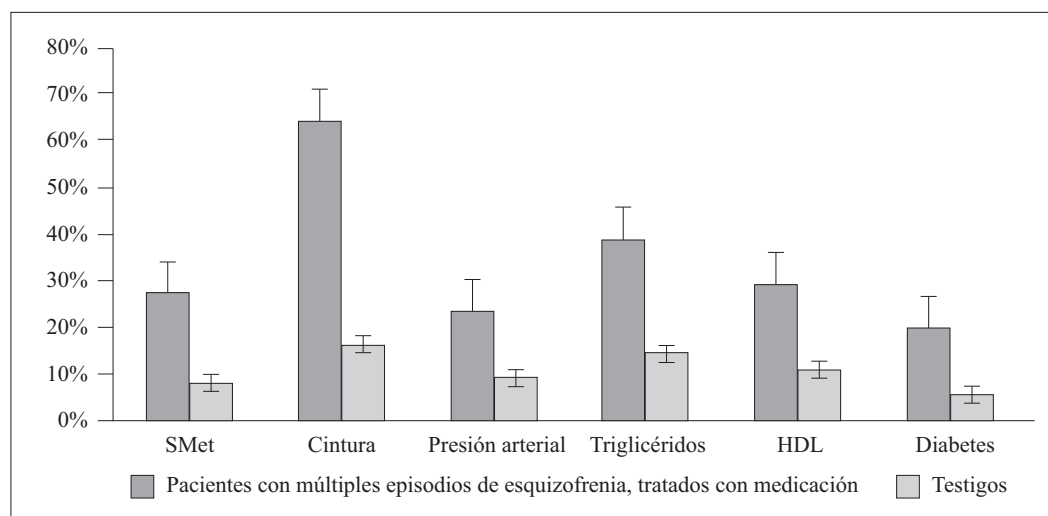
La estadística de la Q indicó que la distribución de la prevalencia de la obesidad abdominal en los estudios individuales no fue homogénea ( $Q[51] = 994,4$ ;  $p < 0,001$ ). En comparación con los pacientes con múltiples episodios ( $n = 46$ ;  $n = 19.043$ ; media de edad = 38,6 años), los que nunca habían recibido medicación ( $n = 5$ ;  $n = 444$ ; media de edad = 28,0 años) tuvieron una reducción significativa del riesgo de obesidad abdominal: 50,0% (IC del 95% = 46,9%-53,1%) frente a 16,6% (IC del 95% = 11,2%-24,0%) ( $p < 0,001$ ). En comparación con los sujetos de control de la población general equiparada ( $n = 868$ ), los pacientes con múltiples episodios ( $n = 6.632$ ) tuvieron un incremento significativo del riesgo de obesidad abdominal al combinar los datos de estudios individuales ( $n = 5$ ) ( $OR = 4,43$ ;  $IC = 2,52-7,82$ ;  $p < 0,001$ ). Se contó con datos insuficientes para comparar a los pacientes con primer episodio y sin medicación previa con los testigos de la población general.

La estadística de la Q indicó que la distribución de la prevalencia de la hipertensión en los estudios individuales no era homogénea ( $Q[56] = 12262,5$ ;  $p < 0,001$ ). En 57 estudios se informó sobre hipertensión ( $n = 113.286$ ; 61,9% varones; media de edad = 38,8 años). La prevalencia de la hipertensión fue del 36,3% (IC del 95% = 30,9%-42,1%). Los pacientes con múltiples episodios (37,3%, IC del 95% = 32,5%-42,3%;  $n = 47$ ;  $n = 112, 167$ ; 62,0% varones; media de edad = 41,7 años) no fueron diferentes ( $p = 0,64$ ) de los pacientes con primer episodio (41,1%, IC del 95% = 20,7%-65,1%;  $n = 1$ ;  $n = 488$ ; 60,0% varones; media de edad = 26,6 años) y que nunca habían recibido medicación (31,6%; IC del 95 = 21,3%-44,0%;  $n = 8$ ;  $n = 631$ ; 63,0% varones; media de edad = 28,3 años). En comparación con los sujetos de control de la población general equiparados ( $n = 732.965$ ), los pacientes con múltiples epis-

dios ( $n = 2.410$ ) tuvieron un incremento significativo del riesgo de hipertensión al combinar los datos de los estudios individuales ( $n = 4$ ) ( $OR = 1,36$ ;  $IC = 1,21-1,53$ ;  $p < 0,001$ ).

La estadística de la Q indicó que la distribución de la prevalencia de hipertrigliceridemia en los estudios individuales no era homogénea ( $Q[57] = 1.641,2$ ;  $p < 0,001$ ). En 58 estudios se informó sobre la hipertrigliceridemia ( $n = 20.996$ ; 61,0% varones; media de edad = 38,5 años). La prevalencia de la hipertrigliceridemia fue del 34,5% (IC del 95% = 30,7-38,5%). No hubo ninguna diferencia significativa entre pacientes que nunca habían recibido medicación ( $n = 7$ ;  $n = 538$ ; 60,8% varones; media de edad = 27,6 años) y en su primer episodio ( $n = 5$ ;  $n = 1.150$ ; 58,0% varones; media de edad = 30,4 años) con una prevalencia del 23,3% (IC del 95% = 15,4-33,6%) y 10,5% (IC del 95% = 5,8-18,2%), respectivamente. En cambio, los pacientes con múltiples episodios ( $n = 46$ ;  $n = 19.152$ ; 61,2% varones; media de edad = 41,1 años) tuvieron un incremento significativo de la prevalencia (39,0%, IC del 95% = 9,9-44,0%) en comparación con los que nunca habían recibido medicación y los que tenían su primer episodio ( $p < 0,001$ ). En comparación con los sujetos de control de la población general equiparada ( $n = 6.016$ ), los pacientes con múltiples episodios ( $n = 647$ ) mostraron un incremento significativo del riesgo de hipertrigliceridemia ( $OR = 2,73$ ;  $IC = 1,95-3,83$ ;  $p < 0,001$ ) ( $n = 2$ ).

La estadística de la Q indicó que la distribución de la prevalencia de las concentraciones anormalmente bajas de colesterol de las HDL en los estudios individuales no era homogénea ( $Q[57] = 1118,4$ ;  $p < 0,001$ ). En 58 estudios se informó sobre concentraciones bajas de colesterol de las HDL ( $n = 20.907$ ; 61,2% varones; media de edad = 38,6 años). La tasa de prevalencia fue del 37,5% (IC del 95% = 34,3-40,8%). No hubo



**Figura 2.** Perspectiva general de la prevalencia de las anomalías cardiometabólicas en pacientes con múltiples episodios de esquizofrenia, tratados con medicación frente a testigos de edad y género o cohorte equiparables. SMet, síndrome metabólico; HDL, colesterol de las lipoproteínas de gran densidad.

diferencia significativa entre los pacientes que nunca habían recibido medicación ( $n = 7$ ;  $n = 538$ ; 61,7% varones; media de edad = 27,5 años) y los que tenían su primer episodio ( $n = 5$ ;  $n = 1.306$ ; 57,2% varones; media de edad = 28,5 años), con 24,2% (IC del 95% = 17,4-32,5%) y 16% (IC de 95% = 10,4%-23,9%), respectivamente. En cambio, los pacientes con múltiples episodios ( $n = 46$ ,  $n = 19.063$ ; 61,5% varones; media de edad = 41,2 años) tuvieron un aumento significativo de la prevalencia (41,7%, IC del 95% = 38,3-45,2%) en comparación con los que nunca habían recibido medicación y los que tenían su primer episodio ( $p < 0,001$ ). En comparación con los sujetos de control de la población general ( $n = 6.016$ ), los pacientes con múltiples episodios ( $n = 647$ ) tuvieron un riesgo significativamente mayor para las concentraciones bajas de colesterol de las HDL (OR = 2,35; IC = 1,78-3,10;  $p < 0,001$ ) ( $n = 2$ ).

La estadística de la Q indicó que la distribución de la prevalencia del síndrome metabólico en los estudios individuales no fue homogénea ( $Q[106] = 1470,4$ ;  $p < 0,001$ ). En 107 estudios se informó sobre el síndrome metabólico ( $n = 28.729$ ; 60,6% varones; media de edad = 38,8 años). La prevalencia fue del 31,1% (IC del 95% = 28,9-33,4%). No hubo diferencia significativa entre pacientes que nunca habían recibido medicación ( $n = 11$ ;  $n = 733$ ; 60,0% varones; media de edad = 29,2 años) y con su primer episodio ( $n = 6$ ;  $n = 1.039$ ; 60,1% varones; media de edad = 30,1 años), con 10,0% (IC del 95% = 7,0-14,2%) y 15,9% (IC del 95% = 10,5-23,3%), respectivamente. En contraste, los pacientes con múltiples episodios ( $n = 46$ ;  $n = 26.957$ ; 60,6% varones; media de edad = 38,8 años) tuvieron un incremento significativo de la prevalencia (34,2%; IC del 95% = 31,9-36,6%) en comparación con los que nunca habían recibido medicación y que tenían su primer episodio ( $p = 0,007$ ). En comparación con los sujetos de control de la población general de edad y género o cohortes equiparados ( $n = 6.632$ ), los pacientes medicados con múltiples episodios ( $n = 868$ ) tuvieron un riesgo significativamente mayor de síndrome metabólico (OR = 2,35; IC = 1,68-3,29;  $p < 0,001$ ) ( $n = 4$ ).

La estadística de la Q indicó que la distribución de la prevalencia de la diabetes en los estudios individuales no era homogénea ( $Q[42] = 3718,8$ ;  $p < 0,001$ ). En 41 estudios se informó sobre la diabetes ( $n = 161.886$ ; 61,3% varones; media de edad = 40,1 años). La prevalencia fue del 9,0% (IC del 95% = 7,3-11,1%).

Los pacientes con múltiples episodios (9,5%; IC del 95% = 7,3-12,2%;  $n = 29$ ;  $n = 116.751$ ; 60,0% varones, media de edad = 43,8 años) no fueron diferentes ( $p = 0,56$ ) de los pacientes con primer episodio (8,7%; IC del 95% = 5,6-13,3%;  $n = 5$ ;  $n = 1.033$ ; 61,0% varones; media de edad = 32,4 años) y los que nunca habían recibido medicación (6,4%, IC del 95% = 3,2-12,5%;  $n = 5$ ;  $n = 346$ ; 66,0% varones; media de edad = 29,2 años). En comparación con los sujetos de control de la población general equiparados ( $n = 3.891.899$ ), los pacientes con múltiples episodios ( $n = 106.720$ ) tuvieron un riesgo significativamente mayor de diabetes (OR = 1,99; IC = 1,55-2,54;  $p < 0,001$ ) ( $n = 15$ ).

En la figura 2 se presenta un panorama general de la prevalencia media de todas las variables cardiometabólicas investigadas en pacientes con múltiples episodios de esquizofrenia que habían recibido medicación en comparación con los testigos sanos.

## DISCUSIÓN

A nuestro entender, este metaanálisis es el primero en demostrar que los pacientes con múltiples episodios de esquizofrenia y que han recibido medicación tienen un incremento de más de cuatro tantos en el riesgo de obesidad abdominal en comparación con testigos de la población general equiparados en cuanto edad, género sexual o cohorte (OR = 4,43). Las oportunidades relativas del riesgo para concentraciones bajas de colesterol de las HDL (OR = 2,35), síndrome metabólico (OR = 2,35) e hipertrigliceridemia (OR = 2,73) se incrementaron a más del doble. En comparación con los testigos de la población general, los pacientes con múltiples episodios de esquizofrenia también tienen más del doble del riesgo (según las probabilidades) de diabetes (OR = 1,99), en tanto que las probabilidades para la hipertensión fueron de 1,6. Nuestros datos también confirman hallazgos previos (40) indicativos de que los pacientes esquizofrénicos con medicación crónica tienen un incremento significativo del riesgo de presentar anomalías cardiometabólicas en comparación con los pacientes en su primer episodio y que nunca han recibido medicación. Sin embargo, no se identificaron diferencias significativas en la presión arterial y la diabetes entre pacientes crónicos, con medicación crónica, en su primer episodio o que nunca habían recibido medicación. Un



posible motivo podría ser que no podemos efectuar el control con respecto al empleo de antihipertensores e hipoglucemiantes.

Queremos reconocer algunas limitaciones de nuestra base de datos primaria que deberían tomarse en cuenta al interpretar los resultados. En primer lugar, hubo una heterogeneidad considerable, que en parte podría ser controlada únicamente por la estratificación de la etapa de la enfermedad. En segundo lugar, fue muy escaso el número de estudios en que se comparó a los pacientes con primer episodio y sin medicación con testigos y, por tanto, no fueron posibles estos análisis. En tercer lugar, hubo una variación intensa en el tamaño de la muestra de los estudios incluidos. En cuarto lugar, no pudimos efectuar el ajuste con respecto al tipo y la duración del tratamiento antipsicótico.

Además de una posición socioeconómica baja (8), los factores conductuales (16-23), los efectos secundarios de fármacos antipsicóticos y otros administrados al mismo tiempo, así como la fragmentación de la atención a la salud (24-28), diversos procesos inflamatorios podrían contribuir al incremento del riesgo cardiometabólico observado en pacientes con esquizofrenia (182). En un análisis reciente, Steiner et al (183) resaltaron las alteraciones del sistema inmunitario de pacientes con esquizofrenia. El aumento de las concentraciones de interleucina (IL)1, IL-6 y factor de crecimiento transformador beta parece ser marcador de estado, en tanto que el incremento de las concentraciones de IL-2, interferón gama, factor de necrosis tumoral alfa y receptor de IL-2 soluble, al parecer son marcadores de rasgo de esquizofrenia. El sistema del fagocito mononuclear y la activación de la microglía también intervienen en las primeras etapas de la enfermedad. Se están esclareciendo los mecanismos mediante los cuales mediadores inflamatorios inician una amplia gama de anomalías cardiometabólicas, pero las causas de la vulnerabilidad a la inflamación leve crónica todavía son conjeturas, sobre todo porque un aumento del índice de masa corporal (IMC) y la obesidad por sí solos se relacionan con una inflamación más intensa (182,183).

Puesto que los pacientes con esquizofrenia representan un grupo de alto riesgo para presentar anomalías cardiometabólicas, deberían ser objeto de detección sistemática de factores de riesgo para ECV en etapas clave (184,185). Esto puede lograrse estableciendo un perfil de riesgo basado en la consideración de factores cardiometabólicos (obesidad abdominal, dislipidemia, hipertensión e hiperglucemia), pero también a través de tomar en cuenta los antecedentes personales y familiares de un paciente, que cubra diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, incluida la edad de inicio) y factores relativos a la conducta (p. ej., alimentación deficiente, tabaquismo e inactividad física) (186-189). Este perfil de riesgo debería utilizarse después como una base para la vigilancia continuada, la selección de tratamiento y la asistencia médica.

Las directrices de la WPA (189) recomiendan que se lleve a cabo la vigilancia en la presentación inicial y antes de la primera prescripción de medicación antipsicótica, y en los pacientes con pruebas iniciales normales, repetirse a las seis semanas (para la glucemia) y a las 12 semanas después del inicio del tratamiento, y por lo menos cada año a partir de entonces para todas las variables. Sin embargo, la valoración de la glucemia a las seis semanas para descartar el inicio acelerado de la diabetes, se ha recomendado en Europa pero no en Estados Unidos (189). En vista de las altas tasas de anomalías metabólicas observadas en todos

los contextos, proponemos que la vigilancia mínima incluya perímetro de la cintura. La vigilancia óptima también debería incluir glucemia en ayunas, triglicéridos y colesterol de las HDL así como hemoglobina A1C (HbA1c). La HbA1c ofrece la ventaja de que no precisa una muestra en ayunas en quienes toman medicación antipsicótica y recientemente se demostró que permite identificar a pacientes con prediabetes o diabetes no captados mediante las valoraciones de la glucemia en ayunas (190,191). Por otra parte, en un estudio reciente se observó que el protocolo de pruebas óptimo para detectar diabetes era un umbral de HbA1c  $\geq 5,7\%$ , seguido de pruebas estándar con una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO), y una glucemia en ayunas en pacientes con positividad en la prueba (192).

Los psiquiatras, independientemente de la medicación que prescriban, en cada consulta han de vigilar y registrar el perímetro de la cintura de todo paciente con esquizofrenia y alentar a los pacientes a que ellos mismos lleven una vigilancia y un registro (189). La WPA (189) establece que estas pruebas de vigilancia de la salud física son sencillas, fáciles de realizar y no costosas y, por tanto, pueden y deben implementarse en los sistemas de atención a la salud de países desarrollados, lo mismo que en países en vías de desarrollo. En un estudio reciente (193), demostramos que los indicadores clínicos óptimos de diabetes en pacientes con enfermedades mentales graves eran el índice de masa corporal, el cociente cintura/cadera, la estatura, la edad y la duración de la enfermedad. No hay un solo factor clínico que permita confirmar con exactitud el diagnóstico de diabetes, pero se podrían utilizar tres variables como una prueba de detección inicial (para descartarla), es decir, índice de masa corporal, cociente cintura/cadera y estatura. Un IMC  $<30$  tuvo un valor diagnóstico de un resultado negativo de un 92% para descartar diabetes. De los pacientes que no eran diabéticos, el 20% tuvieron un IMC  $<30$ . Por tanto, se recomienda que los profesionales clínicos utilicen HbA1, glucemia en ayunas y PTGO al valorar la diabetes en pacientes con esquizofrenia, sobre todo aquellos con alto riesgo, basándose en los factores clínicos antes señalados.

Además de la detección y el seguimiento óptimos, la WPA (189) recomienda que psiquiatras, médicos, fisioterapeutas y otros miembros del equipo interdisciplinario ayuden a aleccionar y motivar a los pacientes con esquizofrenia para que mejoren su estilo de vida mediante el empleo de intervenciones conductuales, tales como cese de tabaquismo, medidas dietéticas y ejercicio. En dos estudios multicéntricos recientes (194,195) demostramos que muchos pacientes con esquizofrenia no se percataban de la necesidad de modificar su estilo de vida o no poseían el conocimiento y las destrezas necesarias para efectuar los cambios adecuados en el estilo de vida. Por tanto, es útil que a los familiares y los cuidadores se les ofrezcan aleccionamiento independientemente del mayor riesgo cardiometabólico de pacientes con esquizofrenia y formas de mitigar este riesgo.

## Agradecimientos

Los autores desearían agradecer a los siguientes investigadores por proporcionar datos adicionales: T. Heiskanen y H. Koponen, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland; R. Chengappa, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; T. Cohn, University of Toronto, Canada; J. Meyer, University of California,

San Diego, CA, USA; J. Crilly y J.S. Lamberti, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA; P. Mackin, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; S. Tirupati, James Fletcher Hospital, Newcastle, New South Wales, Australia; T. Sánchez-Araña Moreno, Hospital Psiquiátrico de la Merced, Osuna, España; P.J. Teixeira, Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil; G.J. L'Italien, Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, Wallingford, CT, USA; V. Ellingrod, University of Michigan College of Pharmacy, Ann Arbor, MI, USA; Hung-Wen Chiu, Taipei Medical University, Taipei, Taiwán; D. Cohen, Geestelijke Gezondheidszorg Noord-Holland Noord, The Netherlands; H. Mulder, Utrecht University and Wilhelmina Hospital Assen, The Netherlands; J.K. Patel, Department of Psychiatry, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA; K. Taxis, University of Groningen, The Netherlands; B. Vuksan, University Hospital Centre Zagreb, Croatia; R.K. Chadda, All India Institute of Medical Sciences, Ansari Nagar, New Delhi, India; L. Pina, Psychiatry, Hospital Universitario General Gregorio Marañón, Madrid, España; J. Rabe-Jablonska y T. Pawelczyk, Medical University of Lodz, Polonia; D. Fraguas, University Hospital of Albacete, Albacete, España.

## Bibliografía

- Allebeck P. Schizophrenia: a life-shortening disease. *Schizophr Bull* 1989; 15:81-9.
- Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991;36: 239-45.
- Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;171:502-8.
- Casadebaig F, Philippe A. Mortality in schizophrenia patients. 3 years follow-up of a cohort. *Encephale* 1999;25:329-37.
- Osby U, Correia N, Brandt L et al. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: cohort study. *BMJ* 2000; 321:483-4.
- Rössler W, Salize HJ, van Os J et al. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15: 399-409.
- Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM et al. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950-2005. *Schizophr Res* 2008;98:287-94.
- McGrath J, Saha S, Chant D et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
- Brown S, Kim M, Mitchell C et al. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010;196: 116-21.
- Healy D, Le Noury J, Harris M et al. Mortality in schizophrenia and related psychoses: data from two cohorts, 1875-1924 and 1994-2010. *BMJ Open* 2012;2(5).
- Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-31.
- Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis* 2006; 3:A42.
- Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:212-7.
- De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
- Koola MM, McMahon RP, Wehring HJ et al. Alcohol and cannabis use and mortality in people with schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res* 2012;46:987-93.
- Vancampfort D, Knapen J, Probst M et al. Considering a frame of reference for physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;177:271-9.
- Beary M, Wildgust HJ. A critical review of major mortality risk factors for all-cause mortality in first-episode schizophrenia: clinical and research implications. *J Psychopharmacol* 2012;26(Suppl. 5):52-61.
- Wildgust HJ, Beary M. Are there modifiable risk factors which will reduce the excess mortality in schizophrenia? *J Psychopharmacol* 2010;24(Suppl. 4):37-50.
- Vancampfort D, De Hert M, Maurissen K et al. Physical activity participation, functional exercise capacity and self-esteem in patients with schizophrenia. *Int J Ther Rehabil* 2011;18:222-30.
- Vancampfort D, Probst M, Sweers K et al. Relationships between obesity, functional exercise capacity, physical activity participation and physical self perception in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:423-30.
- Vancampfort D, Probst M, Scheewe T et al. Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2013;207:25-32.
- Vancampfort D, Probst M, Knapen J et al. Associations between sedentary behaviour and metabolic parameters in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2012;200:73-8.
- Mitchell AJ, Lord O. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *J Psychopharmacol* 2010;24(Suppl. 4):69-80.
- Tenback D, Pijl B, Smeets H et al. All-cause mortality and medication risk factors in schizophrenia: a prospective cohort study. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:31-5.
- De Hert M, Yu W, Detraux J et al. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs* 2012;26:733-59.
- Manu P, Correll CU, van Winkel R et al. Prediabetes in patients treated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2012;73:460-6.
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-2.
- Kurdyak P, Vigod S, Calzavara A et al. High mortality and low access to care following incident acute myocardial infarction in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;142:52-7.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:403-14.
- Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:812-9.
- Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A et al. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010;170:478-84.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
- Expert Panel on Detection and Evaluation of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels RS et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw P. The metabolic syndrome, a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.

37. World Health Organization Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.
38. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
39. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders – a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:306-18.
40. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A et al. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull* 2013;39:295-305.
41. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6(7): e1000097.
42. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision – DSM-IV-TR. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
43. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders – Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization, 1993.
44. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50:1088-101.
45. Egger M, Davey SG, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
46. Mukherjee S, Decina P, Bocola V et al. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996;37:68-73.
47. Dixon L, Weiden P, Delahanty J et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000;26:903-12.
48. Addington J, Mansley C, Addington D. Weight gain in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry* 2003;48:272-6.
49. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:575-9.
50. Littrell KH, Petty R, Ortega TR et al. Insulin resistance and syndrome X among patients with schizophrenia. Presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, San Francisco, May 2003.
51. Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:284-9.
52. Subramaniam M, Chong SA, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2003;48:345-7.
53. Almeras N, Depres JP, Villeneuve J et al. Development of an atherogenic metabolic risk profile associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004;65:557-64.
54. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D et al. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004;49:753-60.
55. Curkendall SM, Mo J, Glasser DB et al. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. *J Clin Psychiatry* 2004;65:715-20.
56. Kato MM, Currier MB, Gomez CM et al. Prevalence of metabolic syndrome in Hispanic and non-Hispanic patients with schizophrenia. *Prim Care Comp J Clin Psychiatry* 2004;6:74-7.
57. Hung CF, Wu CK, Lin PY. Diabetes mellitus in patients with schizophrenia in Taiwan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:523-7.
58. Mackin P, Watkinson H, Young AH. Prevalence of obesity, glucose homeostasis disorders and metabolic syndrome in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *Diabetologia* 2005;48: 215-21.
59. Pandina G, Greenspan A, Bossie C et al. The metabolic syndrome in patients with schizophrenia. Presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, New York City, May 2004.
60. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80: 19-32.
61. Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM et al. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the northern Finland 1966 birth cohort study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:559-63.
62. Bermudes RA, Keck PE, Welge JA. The prevalence of the metabolic syndrome in psychiatric inpatients with primary psychotic and mood disorders. *Psychosomatics* 2006;47:491-7.
63. Carney CP, Jones L, Woolson RF. Medical comorbidity in women and men with schizophrenia: a population-based controlled study. *J Gen Intern Med* 2006;21:1133-7.
64. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM et al. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2006;67:575-83.
65. Hagg S, Lindblom Y, Mjörndal T et al. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:93-8.
66. Lambertini JS, Olson D, Crilly JF et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 2006;7:1273-6.
67. Wu RR, Zhao JP, Liu ZN et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology* 2006;186:572-8.
68. Attux C, Quintana MI, Chavez AC. Weight gain, dyslipidemia and altered parameters for metabolic syndrome on first episode psychotic patients after six-month follow-up. *Rev Bras Psiquiatr* 2007;29: 346-9.
69. Birkenaes AB, Opjordsmoen S, Brunborg C et al. The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:917-23.
70. Bobes J, Arango C, Aranda P et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res* 2007;90:162-73.
71. De Hert M, Hanssens L, Wampers M et al. Prevalence and incidence rates of metabolic abnormalities and diabetes in a prospective study of patients treated with second-generation antipsychotics. *Schizophr Bull* 2007;33:560.
72. Kurt E, Altinbas K, Alatas G et al. Metabolic syndrome prevalence among schizophrenic patients treated in chronic inpatient clinics. *Psychiatry in Turkey* 2007;9:141-5.
73. L'Italien GJ, Casey DE, Kan HJ. Comparison of metabolic syndrome incidence among schizophrenia patients treated with aripiprazole versus olanzapine or placebo. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1510-6.
74. Mackin P, Bishop D, Watkinson A. A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients. *BMC Psychiatry* 2007;7:28.
75. Mulder H, Franke B, van der Aart-van der Beek A et al. The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:338-43.
76. Saddichha S, Ameen S, Akhtar S. Incidence of new onset metabolic syndrome with atypical antipsychotics in first episode schizophrenia: a six-week prospective study in Indian female patients. *Schizophr Res* 2007;95:247.
77. Sanchez-Araña T, Touriño R, Hernandez JL et al. Prevalence of the metabolic syndrome among schizophrenic patients hospitalized in the Canary Islands. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35:359-67.
78. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N et al. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med* 2007;24:481-5.



79. Srisurapanont M, Likhitsathian S, Boonyanaruthee V et al. Metabolic syndrome in Thai schizophrenic patients: a naturalistic one-year follow-up study. *BMC Psychiatry* 2007;23:7-14.
80. Suvisaari JM, Saarni SI, Perälä J et al. Metabolic syndrome among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1045-55.
81. Teixeira PJR, Rocha FL. The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr* 2007;29:330-6.
82. Tirupati S, Chua LE. Body mass index as a screening test for metabolic syndrome in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Australas Psychiatry* 2007;15:470-3.
83. Boke O, Aker S, Sarisoy G et al. Prevalence of metabolic syndrome among inpatients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med* 2008;38:103-12.
84. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second generation antipsychotics. *Bipolar Disord* 2008;10:788-98.
85. Cerit C, Özten E, Yildiz M. The prevalence of metabolic syndrome and related factors in patients with schizophrenia. *Turk J Psychiatry* 2008;19:1-8.
86. De Hert M, Schreurs V, Sweers K et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res* 2008;101:295-303.
87. De Hert M, Falissard B, Mauri M et al. Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia: the METEOR study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18 (Suppl. 4):S444.
88. Ellingrod VL, Miller DD, Taylor SF et al. Metabolic syndrome and insulin resistance in schizophrenia patients receiving antipsychotics genotyped for the methylenetetrahydrofolate reductase (MTH-FR) 677C/T and 1298A/C variants. *Schizophr Res* 2008;98:47-54.
89. Graham KA, Cho H, Brownley KA et al. Early treatment-related changes in diabetes and cardiovascular disease risk markers in first episode psychosis subjects. *Schizophr Res* 2008;101:287-94.
90. Hanssens L, van Winkel R, Wampers M et al. A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2008;106:308-14.
91. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-97.
92. Rabe-Jabłńska J, Pawełczyk T. The metabolic syndrome and its components in participants of EUFEST. *Psychiatr Pol* 2008;42:73-85.
93. Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S et al. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia – a randomized doubleblind controlled, short-term prospective study. *Schizophr Res* 2008;101:266-72.
94. Sengupta S, Parrilla-Escobar MA, Klink R et al. Are metabolic indices different between drug-naïve first-episode psychosis patients and healthy controls? *Schizophr Res* 2008;102:329-36.
95. Schorr SG, Lucas M, Slooff CJ et al. The prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients in the Netherlands. *Schizophr Res* 2008;102(Suppl. 2):241.
96. Suvisaari J, Perälä J, Saarni SI et al. Type 2 diabetes among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258:129-36.
97. van Winkel R, van Os J, Celic I et al. Psychiatric diagnosis as an independent risk factor for metabolic disturbances: results from a comprehensive, naturalistic screening program. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1319-27.
98. Bai YM, Chen TT, Yang WS et al. Association of adiponectin and metabolic syndrome among patients taking atypical antipsychotics for schizophrenia: a cohort study. *Schizophr Res* 2009;111:1-8.
99. Basu R, Thimmaiah TG, Chawla JM et al. Changes in metabolic syndrome parameters in patients with schizoaffective disorder who participated in a randomized, placebo-controlled trial of topiramate. *Asian J Psychiatry* 2009;2:106-11.
100. Boden R, Haenni A, Lindström L et al. Biochemical risk factors for development of obesity in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;115:141-5.
101. Bernardo M, Cañas F, Banegas JR et al. Prevalence and awareness of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional study in a low cardiovascular disease risk geographical area. *Eur Psychiatry* 2009;24:431-41.
102. Brunero S, Lamont S, Fairbrother G. Prevalence and predictors of metabolic syndrome among patients attending an outpatient clozapine clinic in Australia. *Arch Psychiatr Nurs* 2009;23:261-8.
103. Chien IC, Hsu JH, Lin CH et al. Prevalence of diabetes in patients with schizophrenia in Taiwan: a population-based National Health Insurance study. *Schizophr Res* 2009;111:17-22.
104. Gulzar M, Rafiq A, Ocuill M. Prevalence of metabolic syndrome in elderly schizophrenic patients in Ireland. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259(Suppl. 1):S85.
105. Hatata H, El-Gohary G, Abd-El salam M et al. Risk factors of metabolic syndrome among Egyptian patients with schizophrenia. *Curr Psychiatry* 2009;16:85-95.
106. Huang MC, Lu ML, Tsai CJ et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in Taiwan. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:274-80.
107. Lin CC, Bai YM, Wang YC et al. Improved body weight and metabolic outcomes in overweight or obese psychiatric patients switched to amisulpride from other atypical antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:529-36.
108. Medved V, Kuzman MR, Jovanovic N et al. Metabolic syndrome in female patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics: a 3-month follow-up. *J Psychopharmacol* 2009;23:915-22.
109. Meyer JM, Rosenblatt LC, Kim E. The moderating impact of ethnicity on metabolic outcomes during treatment with olanzapine and aripiprazole in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2009;70:318-25.
110. Mulder H, Cohen D, Scheffer H et al. HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:16-20.
111. Oyekcin DG. The frequency of metabolic syndrome in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Anatolian J Psychiatry* 2009;10:26-33.
112. Patel JK, Buckley PF, Woolson S et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study. *Schizophr Res* 2009;111:9-16.
113. Perez-Iglesias R, Mata I, Pelayo-Teran JM et al. Glucose and lipid disturbances after 1 year of antipsychotic treatment in a drug-naïve population. *Schizophr Res* 2009;107:115-21.
114. Rezaei O, Khodaie-Ardakani MR, Mandegar MH. Prevalence of metabolic syndrome among an Iranian cohort of inpatients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med* 2009;39:451-62.
115. Shi L, Ascher-Svanum H, Chiang YJ et al. Predictors of metabolic monitoring among schizophrenia patients with a new episode of second-generation antipsychotic use in the Veterans Health Administration. *BMC Psychiatry* 2009;9:80.
116. Steylen PMJ, van der Heijden FFMA, Verhoeven WMA et al. Metabool syndroom bij de behandeling van clozapine. *PW Wetenschappelijk Platform* 2009;3:96-100.
117. Verma SK, Subramaniam M, Liew A et al. Metabolic risk factors in drug-naïve patients with first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry* 2009;70:997-1000.
118. Bisconer SW, Harte BMB. Patterns and prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients receiving antipsychotic



- medications: implications for the practicing psychologist. *Prof Psychol Res* 2010;41:244-52.
119. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study. *Schizophr Res* 2010;117:75-82.
  120. Chiu CC, Chen CH, Chen BY et al. The time-dependent change of insulin secretion in schizophrenic patients treated with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:866-70.
  121. Correll CU, Druss BG, Lombardo I et al. Findings of a U.S. national cardiometabolic screening program among 10,084 psychiatric outpatients. *Psychiatr Serv* 2010;61:892-8.
  122. Fountoulakis KN, Siamouli M, Panagiotidis P et al. Obesity and smoking in patients with schizophrenia and normal controls: a case-control study. *Psychiatry Res* 2010;176:13-6.
  123. De Hert M, Mittoux A, He Y et al. Metabolic parameters in the short- and long-term treatment of schizophrenia with sertindole or risperidone. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261: 231-9.
  124. Fan X, Liu EY, Freudenreich O. Higher white blood cell counts are associated with an increased risk for metabolic syndrome and more severe psychopathology in non-diabetic patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;118:211-7.
  125. Ferreira L, Belo A, Abreu-Lima C. A case-control study of cardiovascular risk factors and cardiovascular risk among patients with schizophrenia in a country in the low cardiovascular risk region of Europe. *Rev Port Cardiol* 2010;29:1481-93.
  126. Kim EY, Lee NY, Kim SH et al. Change in the rate of metabolic syndrome in patients with schizophrenia and bipolar disorder in the course of treatment. Presented at the 4th Biennial Conference of the International Society for Bipolar Disorders, Sao Paulo, March 2010.
  127. Krane-Gartiser K, Breum L, Glümer C et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Danish psychiatric outpatients treated with antipsychotics. *Nordic J Psychiatry* 2011;65:345-52.
  128. Kumar A, Tripathi A, Dalal P. Study of prevalence of metabolic syndrome in drug naïve outdoor patients with schizophrenia and bipolar-I disorder. *Indian J Psychiatry* 2009;51:132.
  129. Larsen JT, Fagerquist M, Holdrup M et al. Metabolic syndrome and psychiatrists' choice of follow-up interventions in patients treated with atypical antipsychotics in Denmark and Sweden. *Nordic J Psychiatry* 2011;65:40-6.
  130. Lin CC, Bai YM, Chen JY et al. Easy and low-cost identification of metabolic syndrome in patients treated with second-generation antipsychotics: artificial neural network and logistic regression models. *J Clin Psychiatry* 2010;71:225-34.
  131. Maslov B, Marcinko D, Milicevic R et al. Metabolic syndrome, anxiety, depression and suicidal tendencies in post-traumatic stress disorder and schizophrenic patients. *Coll Antropol* 2010; 33: 7-10.
  132. Maayan LA, Vakhrusheva J. Risperidone associated weight, leptin, and anthropometric changes in children and adolescents with psychotic disorders in early treatment. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:133-8.
  133. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35: 1997-2004.
  134. Okumura Y, Ito H, Kobayashi M et al. Prevalence of diabetes and antipsychotic prescription patterns in patients with schizophrenia: a nationwide retrospective cohort study. *Schizophr Res* 2010;119: 145-52.
  135. Padmavati R, McCreddie RG, Tirupati S. Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;121:199-202.
  136. Ramos-Rios R, Arrojo-Romero M, Paz-Silva E. QTc interval in a sample of long-term schizophrenia inpatients. *Schizophr Res* 2010;116:35-43.
  137. Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R et al. Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. *Pharmacogenomics J* 2012; 12:62-7.
  138. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan. *Schizophr Res* 2010;123:244-50.
  139. Vuksan-Cusa B, Sagud M, Jakovljevic' M. C-reactive protein and metabolic syndrome in patients with bipolar disorder compared to patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2010;22:275-7.
  140. Baptista T, Serrano A, Uzcategui E et al. The metabolic syndrome and its constituting variables in atypical antipsychotic-treated subjects: comparison with other drug treatments, drug-free psychiatric patients, first-degree relatives and the general population in Venezuela. *Schizophr Res* 2011;126:93-102.
  141. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB et al. Diabetes, cardiovascular disease, and health care use in people with and without schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2011;26:327-32.
  142. Curtis J, Henry C, Watkins A et al. Metabolic abnormalities in an early psychosis service: a retrospective, naturalistic cross-sectional study. *Early Interv Psychiatry* 2011;5:108-14.
  143. Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S et al. Prevalence of metabolic syndrome in subjects receiving clozapine: a preliminary estimate. *Indian J Pharmacol* 2011;43:591-5.
  144. Güveli H, Cem İlnem M, Yener F et al. The frequency of metabolic syndrome in schizophrenia patients using antipsychotic medication and related factors. *Yeni Symposium* 2011;49:67-76.
  145. Kang SH, Kim KH, Kang GY et al. Cross-sectional prevalence of metabolic syndrome in Korean patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;128: 179-81.
  146. Khatana SA, Kane J, Taveira TH et al. Monitoring and prevalence rates of metabolic syndrome in military veterans with serious mental illness. *PLoS One* 2011;6:e19298.
  147. Lee NY, Kim SH, Jung DC et al. The prevalence of metabolic syndrome in Korean patients with schizophrenia receiving a monotherapy with aripiprazole, olanzapine or risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1273-8.
  148. Mai Q, Holman CD, Sanfilippo FM et al. Mental illness related disparities in diabetes prevalence, quality of care and outcomes: a population-based longitudinal study. *BMC Med* 2011;9:118.
  149. Nuevo R, Chatterji S, Fraguas D et al. Increased risk of diabetes mellitus among persons with psychotic symptoms: results from the WHO World Health Survey. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1592-9.
  150. Phutane VH, Tek C, Chwastiak L et al. Cardiovascular risk in a first-episode psychosis sample: a 'critical period' for prevention? *Schizophr Res* 2011; 127:257-61.
  151. Roshdy R. Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Middle East Curr Psychiatry* 2011;18:109-17.
  152. Subashini R, Deepa M, Padmavati R et al. Prevalence of diabetes, obesity, and metabolic syndrome in subjects with and without schizophrenia (CURES-104). *J Postgrad Med* 2011;57:272-7.
  153. Van Der Heijden F, Steylen P, Kok H et al. Low rates of treatment of cardiovascular risk factors in patients treated with antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2011;26(Suppl. 1):1522.
  154. Vargas TS, Santos ZE. Prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients. *Scientia Medica* 2011; 21:4-8.
  155. Yaziki MK, Anil Yagcioglu AE, Ertugrul A et al. The prevalence and clinical correlates of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: findings from a cohort in Turkey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:69-78.
  156. Zhang R, Hao W, Pan M et al. The prevalence and clinical demographic correlates of diabetes mellitus in chronic schizophrenic patients receiving clozapine. *Hum Psychopharmacol* 2011;26: 392-6.
  157. Bense-nor IM, Brunoni AR, Pílan LA et al. Cardiovascular risk factors in patients with first-episode psychosis in São Paulo, Brazil. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:268-75.
  158. Beumer W, Drexhage RC, De Wit H et al. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:1901-11.

159. Centorrino F, Masters GA, Talamo A et al. Metabolic syndrome in psychiatrically hospitalized patients treated with antipsychotics and other psychotropics. *Hum Psychopharmacol* 2012;27: 521-6.
160. Cheng C, Chiu HJ, Loh el-W et al. Association of the ADRA1A gene and the severity of metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;36:205-10.
161. Ellingrod VL, Taylor SF, Dalack G et al. Risk factors associated with metabolic syndrome in bipolar and schizophrenia subjects treated with antipsychotics: the role of folate pharmacogenetics. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:261-5.
162. Fleischhacker WW, Siu CO, Boden R et al. Metabolic risk factors in first episode schizophrenia: baseline prevalence and course analyzed from the European first episode schizophrenia trial (EUFEST). *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:987-95.
163. Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S et al. Metabolic syndrome in antipsychotic naïve patients diagnosed with schizophrenia. *Early Interv Psychiatry* 2012;6:326-31.
164. Kagal UA, Torgal SS, Patil NM et al. Prevalence of the metabolic syndrome in schizophrenic patients receiving second-generation antipsychotic agents – a cross-sectional study. *J Pharm Pract* 2012; 25:368-73.
165. Kirkpatrick B, Miller BJ, Garcia-Rizo CG et al. Is abnormal glucose tolerance in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis confounded by poor health habits? *Schizophr Bull* 2012;38:280-4.
166. Lancon C, Dassa D, Fernandez J et al. Are cardiovascular risk factors associated with verbal learning and memory impairment in patients with schizophrenia? A cross-sectional study. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2012;2012:204043.
167. Lee J, Nurjono M, Wong A et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2012;41: 457-62.
168. Lindenmayer JP, Khan A, Kaushik S et al. Relationship between metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 142:171-6.
169. Martín Otaño L, Barbadillo Izquierdo L, Galdeano Mondragon A et al. After six months of anti-psychotic treatment: is the improvement in mental health at the expense of physical health. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2013; 6:26-32.
170. Miller BJ, Mellor A, Buckley P. Total and differential white blood cell counts, high-sensitivity C-reactive protein, and the metabolic syndrome in non-affective psychoses. *Brain Behav Immun* 2013;31:82-9.
171. Morden NE, Lai Z, Goodrich DE et al. Eight-year trends of cardiometabolic morbidity and mortality in patients with schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:368-79.
172. Na KS, Kim WH, Jung HY et al. Relationship between inflammation and metabolic syndrome following treatment with paliperidone for schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;39:295-300.
173. Nurjono M, Lee J. Predictive utility of blood pressure, waist circumference and body mass index for metabolic syndrome in patients with schizophrenia in Singapore. *Early Interv Psychiatry* 2012;41:457-62.
174. Pallava A, Chadda R, Sood et al. Metabolic syndrome in schizophrenia: a comparative study of antipsychotic free/naïve and antipsychotic treated patients. *Nordic J Psychiatry* 2012;66:215-21.
175. Said MA, Sulaiman AH, Habil MH et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among patients with schizophrenia receiving antipsychotics in Malaysia. *Singapore Med J* 2012;53: 801-7.
176. Subashini R, Deepa M, Padmavati R et al. Prevalence of diabetes, obesity, and metabolic syndrome in subjects with and without schizophrenia (CURES-104). *J PostgradMed* 2011;57: 272-7.
177. Sweileh WM, Zyoud SE, Dalal SA et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Palestine. *BMC Psychiatry* 2012;12: 235.
178. Wampers M, Hanssens H, van Winkel R et al. Differential effects of olanzapine and risperidone on plasma adiponectin levels over time: results from a 3-month prospective open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22: 17-26.
179. Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S et al. Comparative study of prevalence of metabolic syndrome in schizophrenia and bipolar disorder. *Nordic J Psychiatry* (in press).
180. Vancampfort D, Probst M, Scheewe T et al. Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2013;207:25-32.
181. Scheewe TW, Backx FJ, Takken T et al. Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: a randomised controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:464-73.
182. De Hert M, Wampers M, Mitchell AJ et al. Is schizophrenia an inflammatory multi-system disease? Submitted for publication.
183. Steiner J, Bernstein HG, Schiltz Ket al. Immune system and glucose metabolism interaction in schizophrenia: a chicken-egg dilemma. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (in press).
184. De Hert M, Vancampfort D, Correll CU et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry* 2011;199:99-105.
185. Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D et al. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychol Med* 2012;42:125-47.
186. Vancampfort D, Knapen J, Probst M et al. Considering a frame of reference for physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010; 177:271-9.
187. Vancampfort D, Knapen J, De Hert M et al. Cardiometabolic effects of physical activity interventions for people with schizophrenia. *Phys Ther Rev* 2009;14:388-98.
188. Vancampfort D, De Hert M, Skjaerven L et al. International Organization of Physical Therapy in Mental Health consensus on physical activity within multidisciplinary rehabilitation programmes for minimising cardio-metabolic risk in patients with schizophrenia. *Disab Rehab* 2012;34:1-12.
189. De Hert M, Cohen D, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, and recommendations at the system and individual levels. *World Psychiatry* 2011;10:138-51.
190. Manu P, Correll CU, van Winkel R et al. Prediabetes in patients treated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2012;73:460-6.
191. Manu P, Correll CU, Wampers M et al. Prediabetic increase in hemoglobin A1c compared with impaired fasting glucose in patients receiving antipsychotic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:205-11.
192. Mitchell AJ, Vancampfort D, Manu P et al. How to use HbA1c and glucose tests to screen for diabetes in patients receiving antipsychotic medication: a large scale observational study. Submitted for publication.
193. Mitchell AJ, Vancampfort D, Yu W et al. Can clinical features be used to screen for diabetes in patients with severe mental illness receiving antipsychotics? Submitted for publication.
194. Vancampfort D, De Hert M, Vansteenkiste M et al. The importance of self-determined motivation towards physical activity in patients with schizophrenia. Submitted for publication.
195. Vancampfort D, De Hert M, Vansteenkiste M et al. Self-determination and stage of readiness to change physical activity behaviour in schizophrenia: a multicentre study. Submitted for publication.

DOI 10.1002/wps.20069